

Einsatz des CDISC-Standards für die vernetzte klinische Forschung in der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.)

Wolfgang Kuchinke¹, Johannes Drepper² und Christian Ohmann¹

¹Koordinierungszentrum für klinische Studien Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Uniklinikum Geb. 12.46, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

²Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V., Neustädtische Kirchstraße 6, 10117 Berlin

1 Vernetzte klinische Forschung und Telematikinfrastruktur

Forschung vollzieht sich in zunehmendem Maße in vernetzten Strukturen. Dies beinhaltet die Zusammenarbeit von Forschern in großen und verteilten Gruppen, den Daten- und Dokumentenaustausch und die Bereitstellung einer entsprechenden Telematikinfrastruktur. Insbesondere die klinische Forschung kann nicht mehr isoliert betrachtet werden. Zunehmend muß in klinischen Studien die Zusammenführung herkömmlicher Studiendaten mit Laborwerten, Gen-Daten, Routinedaten aus der Versorgung und mobil erfaßten Daten gemeistert werden. Damit verbunden ist eine notwendige Integration auf der Applikationsebene, insbesondere von Laborsystemen, Gen- und Biobanken, mobilen Erfassungssystemen und Dokumentationssystemen aus der Versorgung wie z. B. Klinikinformationssystemen (KIS) oder Praxisverwaltungssystemen (PVS). Hinzu kommt der Austausch von Daten und elektronischen Protokollen zwischen den verschiedenen an einer Studie beteiligten Institutionen. Um in diesem Sinne vernetzte Forschungsvorhaben im medizinischen Bereich auch strukturell abzusichern, wurde die Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.) gegründet [1]. Sie ist ein Zusammenschluß von Netzwerken und vernetzt arbeitenden Einrichtungen in der medizinischen Forschung und besteht u. a. aus den Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) und den Kompetenznetzen in der Medizin (KN). Inzwischen sind alle 36 Universitätskliniken in

Deutschland an mindestens einem Kompetenznetz beteiligt, kooperieren über ihre Fachabteilungen aber häufig sogar mit mehreren Kompetenznetzen gleichzeitig. Es gibt zudem bereits zwölf KKS an Universitätskliniken, die teilweise die KN in ihren Forschungsvorhaben unterstützen. Aus dem Bedürfnis der Forschungsnetze nach überregionaler und interdisziplinärer Zusammenarbeit ergibt sich für die TMF eine wachsende Bedeutung von Standards für den Daten- und Metadaten austausch zwischen den unterschiedlichen Studienpartnern. Das Ziel der TMF ist es, die Qualität von vernetzter, standortübergreifender Forschung durch die Etablierung bedarfsgerechter telematischer und organisatorischer Lösungen, zu denen auch Datenstandards gehören, zu verbessern und nachhaltige Kooperationsstrukturen zu schaffen.

2 Die elektronische Erfassung von Patientendaten

Da durch die elektronische Erfassung von Patientendaten (EDC, Electronic Data Capture) klinische Studien effizienter, schneller und mit verbesserter Datenqualität durchgeführt werden können [2], setzen auch akademische Institutionen zunehmend EDC-Systeme ein. Klinische Studien sind durch einen kontinuierlichen

Datenfluss vom Patienten hin zur biometrischen Auswertung oder zur Einreichung der Studiendaten bei Behörden (z. B. EMEA, BfArM oder FDA) gekennzeichnet. Die Durchführung klinischer Studien und damit die Gewährleistung dieses Datenflusses werden zunehmend abhängig von einer immer größeren Zahl von Softwarelösungen (Abb. 1). Schon die Protokollerstellung kann durch geeignete Suchmaschinen für medizinische Inhalte und Studienregister unterstützt werden. Darauf folgt die Umsetzung des Protokolls (Protokoll-Deployment) mit Studienvorbereitung und Studienimplementation, die u. a. durch Content Management Systeme (CMS) vereinfacht werden kann. Durch EDC-Software und Systeme zum Daten- und Querymanagement werden in klinischen Studien Daten von hoher Qualität und unter Berücksichtigung der Patientensicherheit gesammelt. Es gibt hierbei Bestrebungen, Forschungsdaten auch aus Krankenhausinformationssystemen (KIS) oder Praxisverwaltungssystemen (PVS) zu erfassen. Zusätzlich gibt es weitere Software, die das Management klinischer Studien und die Verwaltung der Zentren erleichtert. Dazu gehören u. a. Pseudonymisierungsdienste, Studien- und Projektmanagementsysteme, sowie Tools für das Dokumententracking und das SAE-Management. Außerdem kann

Autoren: Wolfgang Kuchinke, Johannes Drepper, Christian Ohmann
 Titel: Einsatz des CDISC-Standards für die vernetzte klinische Forschung in der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.)
 In: Jäckel (Hrsg.) Telemedizinführer Deutschland, Bad Nauheim, Ausgabe 2006
 Seite: 338-345

die Patientenrekrutierung, aber auch die Unterstützung von Prüfarzten, mit Hilfe von Call-Center-Funktionen und CMS erfolgen. Für die Analyse und Auswertung der Studiendaten wiederum werden statistische Lösungen (z. B. SAS) und Visualisierungstools eingesetzt. Im Idealfall kann durch den Einsatz dieser Applikationen die Durchführung papierloser eTrials ermöglicht werden. Ein optimaler, aufeinander abgestimmter und kosteneffektiver Einsatz von Studiensoftwarelösungen ist aber nur durch Standards für Datenaustausch und Archivierung möglich. Bei klinischen Studien müssen Daten häufig aus unterschiedlichen Quellen (Papier-CRF, EDC, Labor, Patiententagebuch, etc.) erfaßt, importiert, in andere Formate exportiert und in wiederum anderen Formaten archiviert werden. Daraus resultieren hohe Kosten und erhebliche potentielle Fehlerquellen, die sich durch den konsequenten Einsatz von Datenstandards reduzieren lassen. Ein bruchloser Einsatz unterstützender Softwarelösungen innerhalb des elektronischen Studien-Life-Cycles ist also nur durch den Einsatz eines umfassenden Datenstandards möglich.

Für den Daten- und Dokumentenaustausch in Forschung und Wirtschaft hat sich XML als Standard durchgesetzt. XML gilt deshalb als so genannte „Key Enabling Software Technology“, die neue Möglichkeiten zur Integration von Daten und Metadaten, neue Wege zur Vereinheitlichung und zur Unterstützung komplexer Datenmodelle bietet. Insbesondere lassen sich durch XML viele arbeitsintensive Prozesse automatisieren (z. B. durch Maschinenlesbarkeit von Dokumenten). In der Pharmaforschung gibt es bereits einige XML-Initiativen, wie z. B. im Bereich Adverse Event Reporting (E2B-Standard), „FDA – AERS-Adverse Event Reporting System“, das Common Technical Document (ICH - eCTD „XML Backbone“) und im Bereich „Structured Product Labeling“ (SPL). CDISC hat hierbei im Bereich der klinischen Daten einen globalen XML-basierten Datenstandard speziell für die klinische Forschung erarbeitet. CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) ist eine internationale, multidisziplinäre Non-Profit-Organisation, die einen Anbieter neutralen, Plattform und Software unabhängigen Standard für

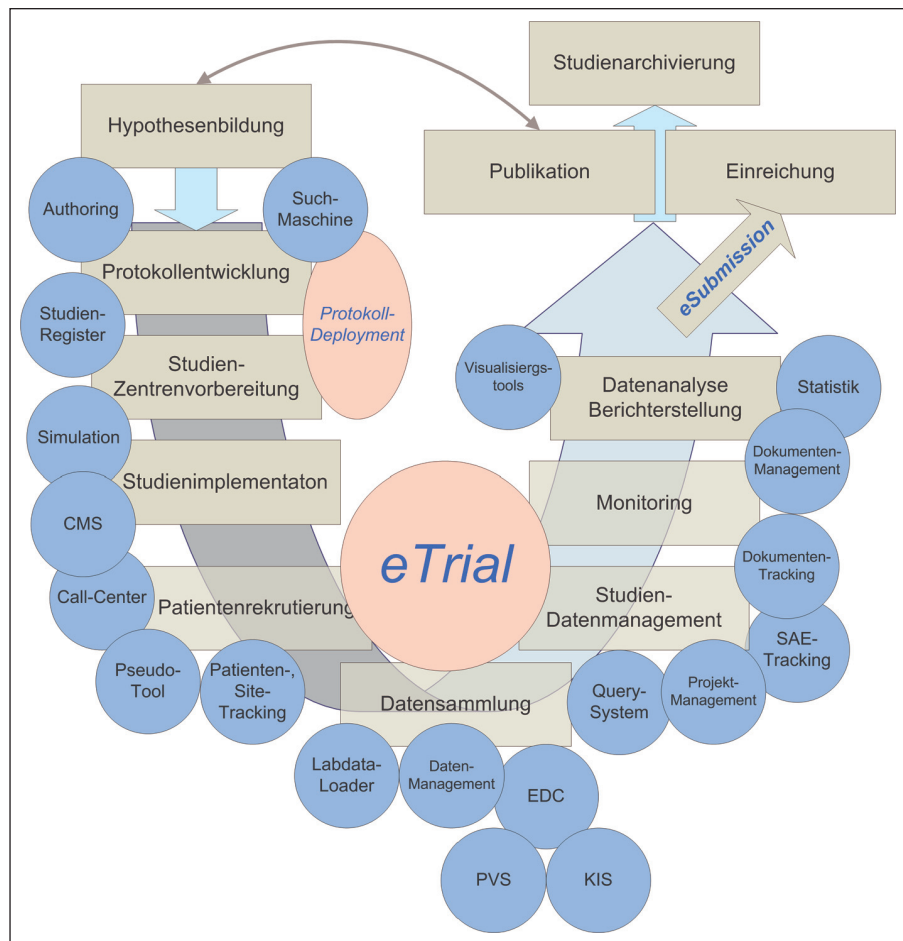


Abbildung 1: Schema von in klinischen Studien eingesetzter Software und Tools (blau) zur Unterstützung elektronischer klinischer Studien (eTrials). Gezeigt wird der Ort des Einsatzes im Verlauf des Datenflusses im Rahmen des Studien-Life-Cycles. (CMS = Content Management System, EDC = Electronic Data Capture, Pseudo-Tool= Pseudonymisierungsdienst, KIS = Krankenhausinformationssystem, PVS = Praxisverwaltungssystem)

den Daten- und Metadaten austausch in klinischen Studien entwickelt hat, um die Effizienz, Datenqualität und Datenarchivierung in klinischen Studien zu verbessern. Weil CDISC auf viele verschiedene Arten Vorteile bei der Durchführung von klinischen Studien bietet, kann die Nutzung dieses Standards als eigenständiger Erfolgsfaktor für eTrials betrachtet werden [3]. Allerdings wird CDISC überwiegend in der Pharmaindustrie und kaum in der akademischen Forschung eingesetzt. Dieses Mißverhältnis spiegelt sich auch in der Mitgliedschaft von CDISC wider, die hauptsächlich aus Pharmafirmen, CROs und Softwareprovidern besteht und mit der Ausnahme des „Duke Clinical Research Institute“ kaum akademische Forschungsinstitutionen umfasst.

3 Der CDISC-Standard für klinische Forschung

Mit CDISC gibt es einen Standard für den Austausch klinischer Forschungsdaten, der den gesamten Studien Life Cycle von der Erfassung und dem Austausch über die Auswertung und Einreichung bei Behörden bis zur Archivierung der Daten einschließt [4, 5]. Er besteht aus folgenden Hauptstandards: ODM (Operational Data Model), SDS / SDTM (Submission Data Standard / Study Data Tabulation Model) und LAB (Laboratory Data Standard), die am weitesten entwickelt worden sind (Tab. 1 und Tab. 2). Inzwischen gibt es außerdem noch eine Anzahl weiterer Modelle, die sich in der Entwicklung befinden, z.B. das Analysis Dataset Model

für statistische Auswertung und das Model der Protocol Representation Group zur Standardisierung von Studienprotokollen (Tab. 1). Eine zentrale Rolle spielt in dieser Sammlung ODM, ein vollständig XML-basierter Datenaustauschstandard, der auch den Austausch von SDS/SDTM und LAB unterstützt.



4 CDISC in der TMF

Als erster Schritt der Forschungsverbünde der TMF in Richtung eTrials ist die Anschaffung und Entwicklung von Studiensoftwarelösungen vor etwa zwei Jahren durch mehrere Netze anzusehen. Schon bei der Auswahl der Applikationen war die Möglichkeit zum CDISC-basierten Datenaustausch ein wichtiges Thema gewesen. Durch den zunehmenden Einsatz von Studiensoftware, aber auch durch die Notwendigkeit der Integration von Studiensoftwarelösungen miteinander und mit anderen Systemen in den Forschungsnetzen, z. B. CMS, Pseudonymisierungsdiensten, Mobile-Computing-Geräten, Studien- und Sitemanagementsystemen etc., ist das Thema CDISC-Standard von immer größerer Bedeutung für die TMF geworden. Es

Operational Data Model (ODM V1.2.1))
Submissions Data Standard (SDTM/SDS V3.1) (SDTM V1.1) (SDTM IG V3.1.1 Draft)
Analysis Dataset Model (ADaM V1.0)
Laboratory Standards (LAB V1.0.1)
Protocol Representation Group (PRG), Protocol Elements List V2.0
Standard for Exchange of Non-clinical Data (SEND V2.1)
Case Report Tabulation Data Definition Specification (CRT-DDS V1.0)
SDTM Controlled Terminology Package (Draft) (CT PKG 1)

Tabelle 1: Liste der einzelnen CDISC-Standards (die Hauptstandards sind ODM, SDS / SDTM und LAB) und ihre aktuellen Versionen (Sommer 2005), siehe auch: Tabelle 2

wurde deshalb eine Projektgruppe gegründet, um die Möglichkeiten des CDISC-Standards zu evaluieren und Anwendungsfälle für die Forschungsnetze der TMF zu formulieren. Die Überzeugung war, dass die klinische Forschung durch den Einsatz eines Standards für den Daten- und Metadaten austausch profitieren kann, indem sich ihre Studienprozesse automatisieren lassen und damit eine effektivere Durchführung klinischer Forschung möglich wird. Das Projekt begann mit einer Umfrage in den Verbänden der TMF, um Art und Ausmaß des Datenaustausches der Forschungsnetze mit ihren Studienpartnern zu bestimmen und den möglichen Nutzen des CDISC-Standards zu erfassen. Aus diesem ersten

Projekt ergab sich die Empfehlung zur Mitgliedschaft der TMF bei CDISC, nicht zuletzt um die Aspekte der akademischen Forschung in dieser überwiegend industriell orientierten Organisation zu stärken. Seit April 2005 ist die TMF nun für ihre Mitglieder offiziell als „Associated Member“ bei CDISC registriert.

5 Umfrage zum Nutzen von CDISC für die vernetzte Forschung

Es wurde eine Befragung der IT-Manager aller Forschungsnetze mit einem standardisierten Fragebogen durchgeführt. Die Umfrage wurde von 32 Verbänden beantwortet. Zu den wichtigen Ergebnissen der Umfrage [6] gehört, daß nicht nur der Austausch von Patienten- und Labordaten, sondern auch der Austausch von Metadaten von großer Bedeutung für viele Netzwerke ist. Überraschend groß war die Bedeutung, die dem Austausch von ganzen eCRFs, einzelnen Domänen von eCRFs und Plausibilitätschecks beigegeben wurde (Abb. 2). Die Möglichkeit zur Software unabhängigen Archivierung von Studiendaten wurde von 88% der Antwortenden für sehr wichtig oder wichtig gehalten. In der Umfrage wurde eine breite Unterstützung für CDISC ermittelt: fast siebzig Prozent der Befragten hielten den CDISC-Standard zur Verbesserung klinischer Forschung für sehr wichtig oder wichtig. Dabei wurden sogar alle drei Einzelstandards (ODM, SDM und LAB) für einen Einsatz im jeweiligen Verbund als bedeutsam eingeschätzt (Abb. 3). Dieses Ergebnis zeigt, dass die Forschungsnetze einen Vorteil in der Möglichkeit des

4

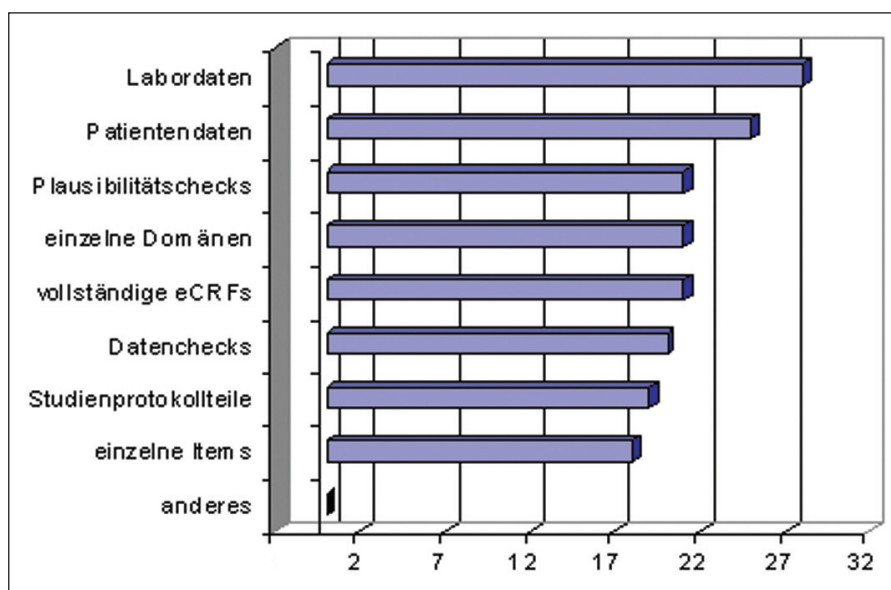


Abbildung 2: Ergebnis der Umfrage in den Forschungsnetzwerken der TMF e.V.: Wichtigkeit des Austausches unterschiedlicher Arten von Daten und Metadaten. Gezeigt wird die Anzahl an Antworten mit „sehr wichtig“ und „wichtig“, N=32.

Metadaten austauschen sehen und dass ein Einsatz eines Metadaten-basierten Standards für den Austausch gefordert wird. Insbesondere können dadurch eCRFs oder Bestandteile von eCRFs, wie z. B. die Einheit „Demographie“, oder einzelne Plausibilitätschecks (Blutdruck, etc.), zwischen unterschiedlichen Netzen, unterschiedlichen Studiensoftwarelösungen und unterschiedlichen Studien ausgetauscht, wieder verwendet oder getestet werden. ODM ist ein solcher Plattform und Software unabhängiger Standard, der die gesamten Patientendaten und Studienmetadaten, inklusive Verwaltung und Audit Trail, umfasst und sich deshalb ideal für den Import und Export von Daten in oder aus Studiensoftware eignet.

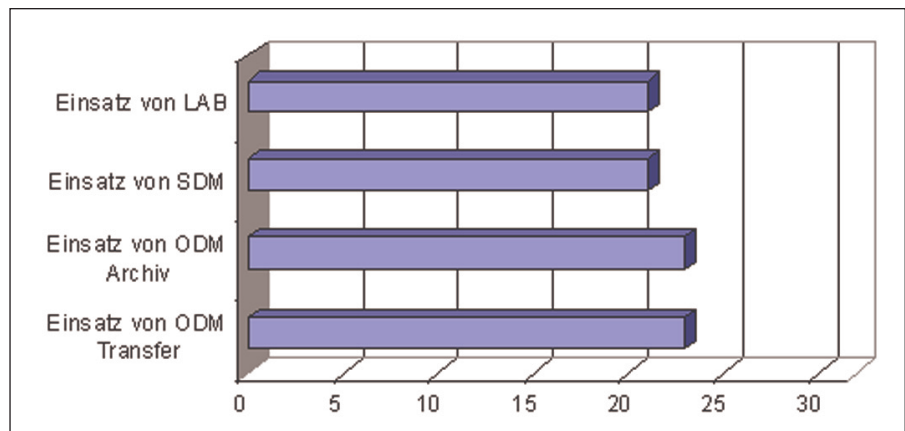


Abbildung 3: Ergebnis der Umfrage in den Forschungsnetzwerken der TMF e.V.: Wichtigkeit des Einsatzes der CDISC-Standards (ODM zum Datentransfer, ODM zur Studienarchivierung, SDM und LAB) für die Forschung im Netzwerk. Gezeigt wird die Anzahl an Antworten mit „sehr wichtig“ und „wichtig“, N=32.

6 Anwendungsfälle für CDISC im Studien-Life-Cycle

Als Konsequenz aus dem Ergebnis der Umfrage ist von der TMF eine Use-Case-Analyse des CDISC-Standards innerhalb der klinischen Forschung durchgeführt worden. Dabei wurden Einsatzmöglichkeiten für CDISC im gesamten Studien-Life-Cycle, also von der Protokollerstellung bis zur Archivierung der Studiendaten berücksichtigt. Mögliche Anwendungen des CDISC-Standards wurden systematisch erfasst, beschrieben und evaluiert. Die ermittelten Anwendungsfälle (Use Cases) für den Datenaustausch mit CDISC können für alle akademischen Institutionen, die einen Standard für den Austausch klinischer Daten einsetzen wollen, von Nutzen sein und gegebenenfalls zur Anforderungsanalyse und zur Erstellung von Testfällen dienen. Aus diesem Grund sind die Anwendungsfälle in einem öffentlichen TMF-Workshop [7] vorgestellt worden. Es zeigte sich, dass es viele „Bruchstellen“ im Datenfluss klinischer Studien gibt, in denen insbesondere die Standards ODM und SDM/SDTM für die Forschungsnetze von Bedeutung sein können (Abb. 4). Die Anwendungsfälle sind in vier Gruppen unterteilt: 1.) Migration (z. B. Unterstützung bei der Implementation von Studien durch strukturiertes Studiendesign; Austausch von Metadaten (Studienteile, Studienregeln, ganze Studien) zwischen unterschiedlichen Verbänden und Studienpartnern); 2.) Archivierung

von Studien (z. B. Plattform und Software unabhängige Archivierung kompletter Studien, Ansicht und Bearbeitung archivierter Studien, studienübergreifende Ansichten); 3.) Auswertung von Studiendaten (z. B. Export der Studiendaten aus unterschiedlicher Studiensoftware zur Analyse; Aufbereitung von CDISC-Daten zur Einreichung; automatisierte Berichtserstellung anhand exportierter Daten); 4.) Importe aus Fremdsystemen (z. B. Importe aus Krankenhausinformationssystemen und Laborsystemen). Der LAB-Standard, aber auch Nicht-CDISC-XML-Standards für die Erfassung genomischer und Genexpressionsdaten (GeneXML, MAGEML, BSML, etc.) spielen insbesondere beim Datenimport in EDC-Systeme zunehmend eine wichtige Rolle und mussten deshalb mitberücksichtigt werden. Die klassische Trennung zwischen klinischen Daten und Forschungsdaten behindert die Identifizierung neuer therapeutischer „Targets“ und die Entwicklung fokussierter klinischer Studien (Pharmacogenomics) [8]. Insbesondere ist die Variabilität der Reaktion von Patienten auf die Einnahme von Wirkstoffen und Medikamenten ein großes Problem in Medikamentenentwicklung und der klinischen Praxis. Dies kann häufig in der Entwicklung schwerer Nebenwirkungen oder in dem Abbruch der Therapie resultieren. Studien im Rahmen der „Personalized Medicine“ werden eine individualisierte Medikamentensicherheit beachten und zielen deshalb

darauf ab, Patienten, die eine genetische Veranlagung zur Entwicklung von schweren oder fatalen Nebenwirkungen bei Einnahme von bestimmten Medikamenten besitzen, zu identifizieren. Um eindeutige Beziehungen zwischen Phänotyp und Genotyp des Patienten zu erhalten, ist aber ein gleichzeitiger Zugriff, unter anderem auf genomische Daten, Anamnesedaten, Labor- und Versorgungsdaten nötig. Die Bestrebungen zur Harmonisierung der Datenerfassung zwischen Versorgungssystemen und Systemen der klinischen Forschung (z. B. EDC-Systeme) haben deshalb neben dem CDISC-Standard auch den Bezug auf Fremdformate (z. B.: HL7, xDT, SCIPHOX, etc.) bei der Erarbeitung der Anwendungsfälle notwendig gemacht. Auch CDISC arbeitet bereits an einer Integration der Datenerfassung zwischen klinischer Forschung und Patientenversorgung. Dieses sogenannte „Single-Source“-Konzept [9] ermöglicht es, dass Patientendaten nur ein einziges Mal erfasst werden müssen und sieht eine Verbindung von HL7 und CDA mit ODM vor. Es wurde insbesondere eine größere Anzahl von Anwendungsfällen in der Gruppe Migration, also für den Software unabhängigen Datenaustausch ermittelt. Hierbei spielte der Austausch von Metadaten (eCRFs, Studienteile, Plausibilitätschecks) eine wichtige Rolle. Der CDISC-basierte Austausch von Metadaten kann es Forschungsgruppen erlauben, mit unterschiedlichen Softwarelösungen gemeinsam an Studien

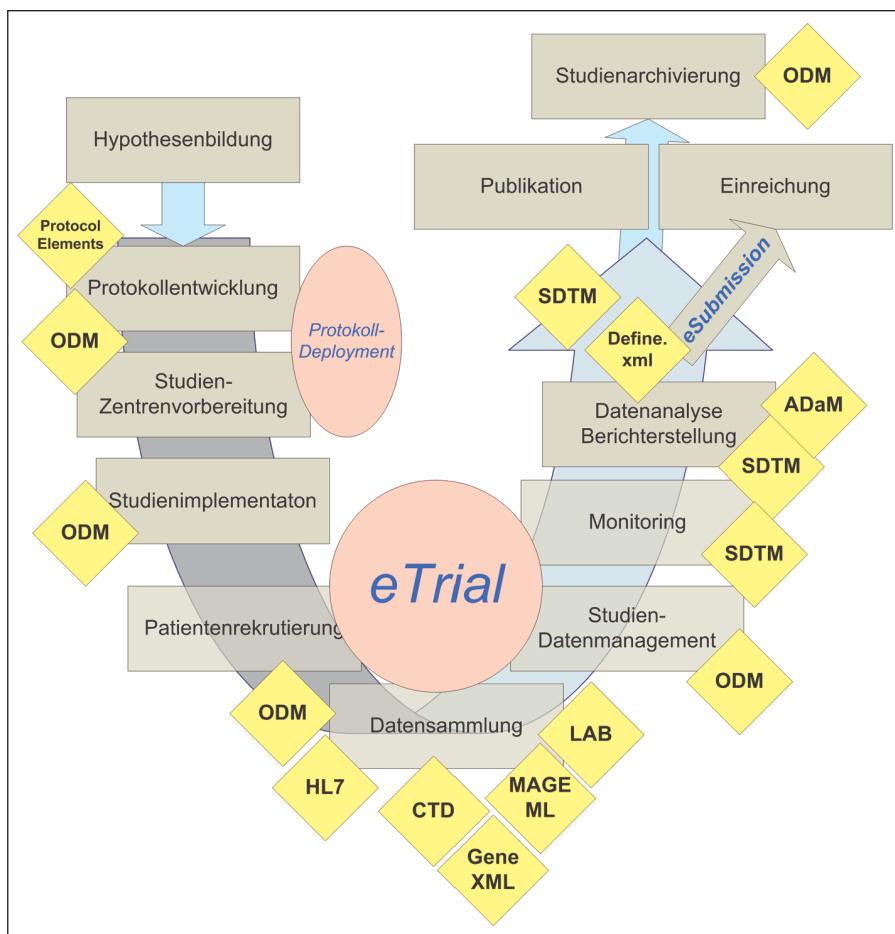


Abbildung 4: Schema der Anwendungsfälle für den CDISC-Standard (gelb) bei der Durchführung elektronischer klinischer Studien in Forschungsnetzen. Gezeigt wird der Ort ihres Einsatzes im Verlauf des Datenflusses im Rahmen des Studien-Life-Cycles. Im Bereich der Datenerfassung wurden auch externe Standards berücksichtigt (Tab. 2).

4

teilzunehmen und Studien zu archivieren. Aus den Ergebnissen der Anwendungsfallanalyse ergaben sich weitere Projekte mit dem Ziel der praktischen Umsetzung des CDISC-Standards.

7 Verbesserte Kooperation durch Metadaten austausch mit dem CDISC-ODM-Standard

Das CDISC-ODM-Format ist ein XML-basierter Standard für Studieninhalte und Metadaten [10]. ODM unterstützt dabei speziell den Austausch von Standarddaten zwischen unterschiedlichen Applikationen. Gerade der Software unabhängige Austausch von Studiendaten war als wichtiger Anwendungsfall in den Forschungsnetzen identifiziert worden. Für eine verbesserte und effektivere Zusammenarbeit zwischen KKS und Kom-

petenznetzen und ihren Studienpartnern besteht ein Bedarf nach einem plattformübergreifenden Austausch von Metadaten, Labordaten, eCRFs, etc. Verwenden die Verbünde bei ihren eTrial-Systemen CDISC als Datenarchivierungsstandard, kann die elektronische Lesbarkeit der gesamten Studiendaten auch nach langen Zeiträumen der Lagerung gesichert werden. Außerdem ist man auf diese Weise auf die elektronische Übermittlung der Daten an die FDA und die EMEA bestens vorbereitet. Deshalb wurden Möglichkeiten zur gemeinsamen Verwendung von CDISC für einen Metadaten austausch mit der Studiensoftware MACRO, eResNet, secuTrial, XTrial, CAPNetz und PhOSCo evaluiert. Für das Projekt wurde zuerst eine umfangreiche Informationssammlung über den Stand des Einsatzes von CDISC in der Pharmaforschung,

im Gesundheitswesen und bei der Implementation in aktuellen Softwarelösungen erstellt. Durch den Austausch einer Mini-Teststudie zwischen zwei unterschiedlichen EDC-Lösungen wurde ein „Proof-of-Concept“ für die technische Machbarkeit des System übergreifenden Metadaten austauschs erfolgreich durchgeführt. Die Fragestellung für diesen „Proof-of-Concept“ war, ob sich eine Software unabhängige Übertragung von Metadaten einer Teststudie unter Alltagsbedingungen, also ohne großen Programmieraufwand und mit Studiensoftware, die sich zur Zeit in den Verbänden der TMF im Routineeinsatz befindet, durchführen lässt. Für den „Proof-of-Concept“ wurde eine Mini-Teststudie mit MACRO erstellt und über das MACRO Webinterface in ODM-XML exportiert. Diese Ministudie bestand der Übersichtlichkeit halber nur aus einem Zentrum, einer Visite (Untersuchung), einem Patienten und einer CRF-Seite mit drei unterschiedlichen Eingabefeldern (mit unterschiedlichen Datenformaten). Es zeigte sich, dass die Software den ODM-Export nicht fehlerfrei durchführte. Um eine syntaktisch korrekte ODM-Datei zu erzeugen, musste eine geringe Anzahl von Fehlern im XSL-Stylesheet der Applikation korrigiert werden. Die korrigierte ODM-Datei wurde elektronisch an den XTrial-Nutzer im KN Angeborene Herzfehler (KN AH) geschickt und in XTrial importiert (Abb. 5). Für den Import in XTrial waren einige geringfügige Anpassungen der Datei notwendig, z. B. wurde eine „Vendor Extension“ eingefügt. Nach diesen Modifikationen zeigte XTrial die Ministudie, inklusive aller Felder der Eingabemaske, vollständig an. Damit war ein Metadaten austausch zwischen zwei vollkommen unterschiedlichen EDC-Systemen, die an unterschiedlichen Zentren eingesetzt wurden, mit minimalem Aufwand erfolgreich durchgeführt worden. Obwohl die Exportdatei nach der Korrektur syntaktisch fehlerfrei vorlag, musste sie für den Import modifiziert werden. Dies hat mit der notwendigen Flexibilität des ODM-Standards zu tun. Der ODM-Standard bildet zwar eine klinische Studie komplett ab, enthält aber keine Informationen über die Repräsentation von Datenfeldern in den Erfassungsmasken (CRFs). Felder mit

unterschiedlichen Auswahlmöglichkeiten (z. B. männlich, weiblich, etc.) können zum Beispiel, sowohl als sogenannte „Radio Buttons“, als auch als „Drop-Down Liste“ dargestellt werden. Deshalb sind erweiterte („extended“) Dokumente mit zusätzlichen XML-Einheiten (Attribute oder Elemente) notwendig, die in einer erweiterten DTD oder einem erweiterten XML-Schema deklariert werden. Für das CDISC-Konsortium besitzen diese Vendor-Erweiterungen für zukünftige Versionen von ODM eine große Bedeutung. Die Entwicklung von ODM Vers. 2 sieht deshalb eine Verbesserung dieser Metadaten-Erweiterungen vor.

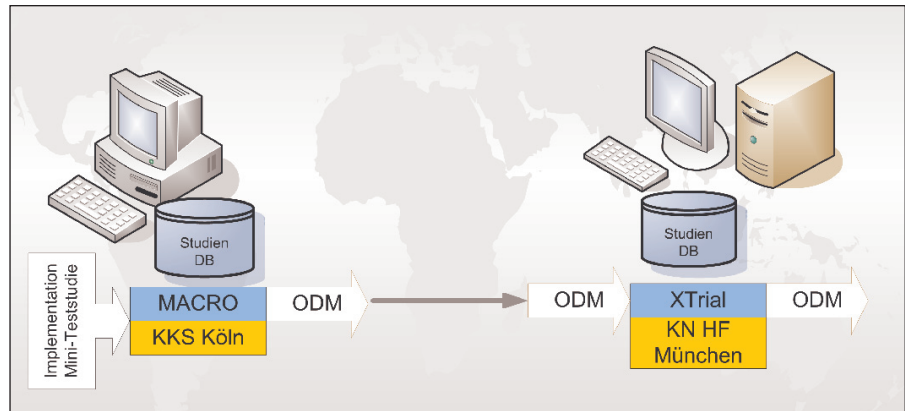


Abbildung 5: Schema des Ablaufs des „Proof-of-Concept“ für den Metadaten austausch einer Teststudie zwischen zwei unterschiedlichen EDC-Systemen (MACRO und XTrial), die an unterschiedlichen Orten (KKS Köln und KN AH München) für Studien eingesetzt werden.

8 Werkzeuge zum Datenexport in eine CDISC-SDTM-Struktur

Während bisher der Schwerpunkt der TMF-Projekte auf der Seite der Datenerfassung und dem Datenaustausch lag, gibt es zwei neue Projekte die den CDISC-Standard für eine vereinfachte

Studienauswertung und Berichterstellung einsetzen werden. Dazu ist eine Umwandlung des ODM-Standards in den SDTM-Standard notwendig (Abb. 6). Inzwischen kann ODM auch zum Transport von Einreichungsdaten im SDTM-Format eingesetzt werden. CRT-DDS (define.xml)

spezifiziert dabei den Standard für „Case Report Tabulations“ für die Einreichung bei der FDA (Tab. 1). Das entsprechende XSchema zur Definition der entsprechenden XML-Dokumente basiert auf einer Erweiterung des ODM.

Das neue TMF-Projekt sieht einen generelleren Ansatz vor: es wird eine Lösung, mit der sich aus den Exportformaten der EDC-Systeme der Forschungsnetze (ODM, XML, ASCII, SAS) möglichst einfach und validiert das Analyse- und Einreichungsformat SDTM (SDS) generieren lässt, erarbeitet. Insbesondere ist ein „Mapping“ von ODM nach SDTM vorgesehen. Zentrales Medium der Sammlung von Patientendaten ist der Erhebungsbogen (CRF), der den zeitlichen Verlauf der klinischen Dokumentation abbildet. Daher findet sich bei vielen EDC-Systemen diese zeitliche Ordnung im Datenmodell in der Form „ein CRF, eine Datentabelle“ wieder. Im Gegensatz zum Datenaustauschstandard ODM, ordnet SDTM aber die Daten nach inhaltlichen Zusammenhängen und ist damit besonders geeignet für die Datenanalyse und Berichterstellung. Der Einsatz eines solchen Transformationskonzepts birgt ein hohes Zeitersparnispotential, insbesondere für Studiendatenbanken, die für jede Studie neu entworfen werden, in abgeschwächtem Maße aber auch für Registerdatenbanken, über die tabellarische Routineauswertungen immer wieder erfolgen. Zentrale Aufgabe des Projektes ist die Prozessbeschreibung für die Transformation aus den Exportdateien



Abbildung 6: Verhältnis der beiden CDISC-Standards ODM und SDTM (SDS) zueinander: Eigenschaften, Unterschiede, Möglichkeiten ihres Einsatzes und der gegenseitigen Umwandlung

ADaM	Analysis Dataset Model (CDISC-Standard)
AERS	Adverse Event Reporting System
AH	Angeborene Herzfehler (Kompetenznetz)
ASCII	American Standard Code for Information Interchange (standardisierter Zeichensatz)
BDT	Behandlungsdatenträger, Standard der KBV für den Datenaustausch zwischen Praxis-Softwaresystemen für Befund- und Verlaufsdaten
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (www.bfarm.de)
BXML	Bioinformatic Sequence Markup Language
CAPNetz	KN Ambulant Erworbene Pneumonie (www.kompetenznetz-pneumonie.de)
CDA	Clinical Document Architecture, HL7-Standard für den Austausch klinischer Dokumente
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium (www.cdisc.org)
CMS	Content Management System (zumeist Web-basiert)
CRF	Case Report Form (Erfassungsbogen)
CRO	Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut)
CRT-DDS	Case Report Tabulation - Data Definition Specification (CDISC-Standard)
DTD	Document Type Definition, Beschreibungsstandard für XML-Dateien
E2B	ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports
eCRF	Electronic Case Report Form
eCTD	electronic Common Technical Document (standardisiertes XML-Dokument)
EDC	Electronic Data Capturing
EMA	European Medicines Agency (www.emea.eu.int)
FDA	Federal Drug Administration (www.fda.gov)
GDT	Gerätedatenträger, Standard der KBV für den Datenaustausch zwischen Geräten und Praxis-Softwaresystemen für Gerätedaten
GeneXML	Gene Expression Markup Language
HL7	Health Level Seven; Klinischer Kommunikationsstandard (www.hl7.org)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (www.ich.org)
IG	Implementation Guide
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung (www.kbv.de)
KIS	Krankenhausinformationssystem
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien (www.kks-info.de)
KN	Kompetenznetz (www.kompetenznetze-medizin.de)
LAB	Laboratory Data Model (CDISC-Standard)
LDT	Labordatenträger, Standard der KBV für den Datenaustausch zwischen Labor- und Praxis-Softwaresystemen für Labordaten
MAGE-ML	MicroArray and Gene Expression Markup Language (www.mged.org/Workgroups/MAGE/mage.html)
MAKS	SAS Makro Bibliothek für klinische Studien in der CDISC SDTM-Struktur, TMF-Projekt zur Erstellung validierter und standardisierter SAS-Makros
ODM	Operational Data Model (CDISC-Standard)
PhOSCo	Pharma Open Source Community (www.phosco.org), Open Source EDC-System
PVS	Praxisverwaltungssystem
SAE	Serious Adverse Event, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer Arzneimittelprüfung
SCIPHOX	Standardized Communication of Information Systems in Physician Offices and Hospitals using XML, Arbeitsgemeinschaft zur Entwicklung CDA-basierter Standard-Dokumente für die integrierte Versorgung in Deutschland (www.sciphox.de)
SDM	Submission Data (Domain) Models, Gruppe von CDISC-Standards
SDS	Submission Data Standards (CDISC-Standards)
SDTM	Study Data Tabulation Model (CDISC-Standard)
SEND	Standards for the Exchange of Non-clinical Data (CDISC-Standard)
SPL	Structured Product Labeling, von der FDA genutzter, XML-basierter HL7-Standard zur Arzneimitteldokumentation
TMF	Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V. (www.tmf-ev.de)
xDT	Oberbegriff für die Datenträger-Standards der KBV, z.B. BDT, LDT und GDT
XML	Extensible Markup Language
XSL	Extensible Stylesheet Language

Tabelle 2: Glossar der wichtigsten Akronyme

der EDC-Systeme der Verbände in den einheitlichen SDTM-Standard. Darauf folgt die Entwicklung oder Anschaffung von Tools für die automatische Transformation. Für eine Transformation von Daten aus klinischen Studien aus ODM in SDTM (SDM) sprechen vier Vorteile: erstens ist der Einsatz von SDTM hilfreich, wenn nicht sogar notwendig, für eine vereinfachte Auswertung und Berichterstellung von Studiendaten, zweitens ist SDTM notwendig für eine vereinfachte Einreichung bei der FDA, drittens ergibt sich die Möglichkeit das Makro-Tool „MAKS“ zur automatischen Generierung häufiger Standardauswertungen zu nutzen und viertens braucht man dabei auf die Fähigkeiten von ODM für den Datenaustausch nicht zu verzichten.

9 Entwicklung eines Makro-Tools für Routineauswertungen von klinischen Studien

In einem weiteren Projekt wird eine Bibliothek validierter SAS-Makros (MAKS) entwickelt (Tab. 2), die auf dem SDTM-Standard aufsetzen wird. Diese validierten Makros dienen der automatischen Generierung häufig benötigter Routineauswertungen von klinischen Studien auf der Basis der Statistiksoftware SAS. Die Studiendaten müssen dazu in Form des CDISC-Standards SDTM (Study Data Tabulation Model) vorliegen, um mit Hilfe Studien unabhängiger, bzw. generischer Routinen, ausgewertet werden zu können. Diese Routinen (SAS-Makros) sollen dann für typische Problemstellungen in klinischen Studien die häufigsten Routineauswertungen automatisch generieren.

10 CDISC-Standards in der vernetzten klinischen Forschung

Das allgemeine Ziel der TMF ist es, die Qualität vernetzter, Standort übergreifender Forschung durch die Bereitstellung telematischer und organisatorischer Lösungen zu verbessern. Wie in diesem Artikel beschrieben wurde, kann der Einsatz des CDISC-Standards die Möglichkeiten, die eine telematische Infrastruktur zur Verbesserung der Durchführung elektronischer Studien bietet, erheblich erweitern. Allerdings wird CDISC zur Zeit hauptsächlich

in der Pharmaindustrie und kaum in der akademischen Forschung eingesetzt. Die umfassende Akzeptanz und der konsequente Einsatz von CDISC bedürfen insbesondere der organisatorischen Unterstützung. Die TMF will deshalb dazu beitragen, dass der Standard in akademischen Forschungsnetzen stärkere Verbreitung findet. Die Bedeutung von CDISC wird in Zukunft noch zunehmen, da die Integration und Harmonisierung der CDISC-Standards (ODM, SDTM, LAB, etc.) untereinander und des CDISC-Standards mit einer Reihe wichtiger Nicht-CDISC-Standards, insbesondere zur Einbindung von Versorgungsdaten und klinischen Daten, vorbereitet wird.

Literatur

- [1] http://www.tmf-ev.de/site/DE/int/container_homepage.php
- [2] Kuchinke W., Ohmann C.: „eTrials“ werden zur Routine. Dtsch Arztebl, 100, 47: A3081 - 3084, (2003).
- [3] Fetsch T. und Verplancke P.: „Erfolgsfaktoren für E-Trials“, DZKF 5/6, 24-28. (2003).
- [4] Kush R.: The world of standards for clinical research. Future Drug Discovery 2003, Pharmatech Business Briefings, London: 100-102, (2003).
- [5] Siegmann U.: CDISC – Globaler Datenstandard für die klinische Forschung. DZKF, 5/6: 30-33, (2003).
- [6] Kuchinke W., Wiegelmann S., Gernemann R., Ohmann C.: Evaluation der Wichtigkeit von Standards für den Daten- und Metadaten austausch für die klinische Forschung in den Verbänden der TMF (Telematikplattform). In: Steyer G., Toxdorff T., (Hrsg.): „bit for bit“ – Halbzeit auf dem Weg zur Telematikinfrastruktur, Berlin: Akademische Verlagsgesellschaft: 138-145. (2005).
- [7] TMF-Workshop „CDISC in der vernetzten medizinischen Forschung“, 1. Juli 2005, Kaiserin-Friedrich-Haus, Berlin.
- [8] Waring J.F. und Halbert D.N.: The Promise of Toxicogenomics. Curr Opin Mol Therapy, Jun., 4 (3): 229-235 (2002).
- [9] Alschuler L., Bain L. und Kush R.D.: Improving Data Collection for Pati-

ent Care and Clinical Trials, Science Magazine Next Wave, American Association for the Advancement of Science, 26.3.2004, (2004).

- [10] Ibersen-Hurst D.: The CDISC Operational Data Model: Ready to Roll? Appl Clin Trials, Jul.: 25-28, (2004).

Kontakt

Dr. Wolfgang Kuchinke
Prof. Dr. Christian Ohmann
Koordinierungszentrum für klinische Studien Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität
Uniklinikum Geb. 12.46
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Tel.: 02 11/8 11 61 42
Fax: 02 11/8 11 97 02
kuchinkw@uni-Duesseldorf.de

Johannes Drepper
Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze e.V.
Neustädtische Kirchstraße 6
10117 Berlin
Tel.: 0 30/31 01 19 63
Fax: 0 30/31 01 19 99
johannes.drepper@tmf-ev.de